

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/05778 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48,
7/06

(74) Mandataire : RENARD, Emmanuelle; L'Oréal/D.P.I., 6,
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01791

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 8 juin 2001 (08.06.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/09231 13 juillet 2000 (13.07.2000) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
CALS-GRIERSON, Marie-Madeleine [FR/FR]; 5,
chemin de l'Ermitage, F-92190 Meudon (FR). ROGUET,
Roland [FR/FR]; 77, rue de Lagny, F-75020 Paris (FR).
COURCHAY, Guy [FR/FR]; 17, rue Clauteaux, F-94370
Sucy-en-Brie (FR).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: COMPOSITION, IN PARTICULAR COSMETIC, COMPRISING DHEA AND/OR A PRECURSOR OR DERIVA-
TIVE THEREOF, COMBINED WITH AT LEAST A NO-SYNTHASE INHIBITOR

(54) Titre : COMPOSITION, NOTAMMENT COSMETIQUE, COMPRENANT LA DHEA ET/OU UN PRECURSEUR OU DE-
RIVE DE CELLE-CI, EN ASSOCIATION AVEC AU MOINS UN INHIBITEUR DE NO-SYNTHASE

WO 02/05778 A1

(57) Abstract: The invention concerns a composition for oral or topical administration, comprising, in a physiologically acceptable medium, DHEA and/or a chemical or biological precursor or derivative thereof, combined with at least a NO-synthase inhibitor. Said composition can be used for cosmetic purposes, to prevent or treat skin irritation and/or sensitive skins and/or skin ageing symptoms. In another embodiment, it can be used for scalp and/or hair treatment, or again as slimming composition. The NO-synthase inhibitor can in particular be selected among: lipochroman-6, a grape, olive-tree or Gingko biloba extract or epicatechin.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition destinée à une administration par voie orale ou topique et comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase. Cette composition peut être utilisée à des fins cosmétiques, pour prévenir ou traiter l'irritation de la peau et/ou les peaux sensibles et/ou pour les signes de vieillissement cutané. En variante, elle peut être utilisée pour le traitement du cuir chevelu et/ou des cheveux, ou encore en tant que composition amincissante. L'inhibiteur de NO-synthase peut notamment être choisi parmi: le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de gingko biloba ou l'épicatéchine.

Composition, notamment cosmétique, comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase

L'invention se rapporte à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase, ainsi qu'à ses utilisations.

Le terme NO-synthase recouvre une famille d'enzymes qui assurent la catalyse enzymatique de la L-arginine en citrulline, catalyse au cours de laquelle est produit un médiateur gazeux aux multiples fonctions, le monoxyde d'azote ou NO. Du fait de son hyperréactivité électronique liée à la présence d'un électron supplémentaire dans sa structure, le NO peut entraîner une dégradation voire une destruction des cellules, et est à ce titre notamment impliqué dans le vieillissement intrinsèque et/ou extrinsèque de la peau.

Plus généralement, le NO est une molécule signal multifonctionnelle active dans une grande variété de systèmes et de tissus du corps. Il est notamment bien admis que le NO joue un rôle prépondérant dans la peau. Le NO peut en effet être synthétisé par toutes les variétés de cellules constituant la peau et à ce titre il intervient dans de multiples et complexes processus de régulation tels que la régulation de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire, de la vasodilatation, de la mélanogenèse, de la réponse aux variations environnementales (homéostasie).

Il intervient également dans les processus immunologiques et inflammatoires cutanés. Il est en effet communément admis que le NO joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité de contact, dans les manifestations allergiques cutanées, dans la réponse immunitaire de la peau. De même, outre son rôle pro-inflammatoire direct, il est le médiateur entre les neuropeptides comme la substance P et/ou le peptide associé au gène de la calcitonine (calcitonin gene related peptide ou CGRP) dans les processus inflammatoires neurogéniques cutanés, d'où son implication dans les phénomènes de peau dite sensible.

L'implication du NO dans la vasodilatation fait qu'il est associé aux érythèmes cutanés, particulièrement les érythèmes induits par les rayonnements ultra-violets. Le NO est également reconnu comme intermédiaire dans la mélanogenèse induite par les rayonnements ultra-violets de type B (UVB). Enfin, le NO semble impliqué dans le contrôle de la sudation ainsi que dans celui de la lipolyse (effet inhibiteur) ou encore dans la chute

des cheveux.

On comprend donc l'intérêt qui existe à disposer d'inhibiteurs des NO-synthases. A cet égard de nombreux inhibiteurs ont déjà été proposés dans l'art antérieur. On peut citer plus particulièrement la N^G-monométhyl-L-arginine (NMMA), l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine (NAME), la N^G-nitro-L-arginine (NNA), la N^G-amino-L-arginine (NAA), la N^G.N^G-diméthyl-arginine (la diméthylarginine asymétrique, dénommée ADMA), le chlorure de diphénylèneiodonium, le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.

Plus récemment, d'autres inhibiteurs de NO-synthase plus appropriés à une application cosmétique ont été décrits. Il s'agit en particulier du lipochroman-6 (FR 00/05520), d'un extrait de raisin (FR 00/05521), d'olivier (FR 00/05522) ou de ginkgo biloba (FR 00/05523) ou de l'épicatéchine (FR 00/05524).

Toutefois, il subsiste le besoin de renforcer l'efficacité de ces composés dans la prévention et/ou le traitement de certains désordres, notamment cutanés.

Or, il est apparu à la Demanderesse que la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques ou biologiques pouvaient permettre d'améliorer l'efficacité des compositions comprenant des inhibiteurs de NO-synthase.

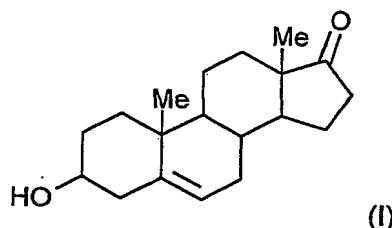
La DHEA, ou déhydroépiandrostérone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales. Elle est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467), ou encore dans le traitement des peaux sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Il a en outre été décrit dans le brevet US-5,736,537 l'utilisation par voie orale d'esters de DHEA, en particulier du salicylate de DHEA, pour réguler l'atrophie de la peau due à un amincissement ou une dégradation générale du derme. Il a enfin été proposé d'utiliser le sulfate de DHEA pour traiter différents signes du

vieillesse tels que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).

5 Toutefois, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a encore jamais été suggéré d'associer la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés à un inhibiteur de NO-synthase.

10 L'invention a donc pour objet une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.

La DHEA a la formule (I) suivante :



15 Elle est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL.

20 Par précurseurs de la DHEA, on entend ses précurseurs biologiques qui sont susceptibles de se transformer en DHEA au cours du métabolisme, ainsi que ses précurseurs chimiques qui peuvent se transformer en DHEA par réaction chimique exogène. Des exemples de précurseurs biologiques sont la $\Delta 5$ -prégnénolone, la 17α -hydroxy prégnénolone et le sulfate de 17α -hydroxy prégnénolone, sans que cette liste soit limitative. Des exemples de précurseurs chimiques sont les sapogénines et leurs dérivés, tels que la diosgénine (ou spirost-5-èn-3-beta-ol), l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine, ainsi que les extraits naturels en contenant, en particulier le fenugrec et les
25 extraits de Dioscorées telles que la racine d'igname sauvage ou Wild Yam, sans que cette liste soit limitative.

30 Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés biologiques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés biologiques, on peut citer notamment le $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol et la $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme dérivés

chimiques, on peut citer notamment les sels de DHEA, en particulier les sels hydrosolubles, tels que le sulfate de DHEA. On peut citer également les esters, tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits notamment dans US-5,736,537 ou les autres esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate (ou n-heptanoate) et l'énanthate de DHEA.

- 5 On peut également citer les dérivés de DHEA (carbamates de DHEA, esters de 2-hydroxy malonate de DHEA et esters d'acides-amino de DHEA) décrits dans la demande FR 00/03846 au nom de la Demanderesse. Cette liste n'est évidemment pas limitative.

- 10 Les précurseurs et dérivés biologiques et chimiques de DHEA seront désignés ci-dessous par "analogues de DHEA".

De son côté, l'inhibiteur de NO-synthase est choisi parmi les composés inhibant la synthèse et/ou accélérant le catabolisme de la NO-synthase, les composés neutralisant la NO-synthase ou les composés intervenant en modulant le signal transduit par la NO-synthase.

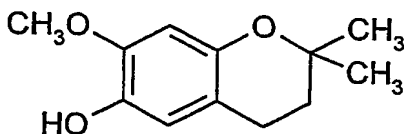
- 15 Ainsi, selon l'invention, les inhibiteurs de NO-synthase sont des produits qui permettent *in situ* sur l'homme d'inhiber partiellement, voire totalement, la synthèse de monoxyde d'azote (NO).

- Les NO-synthases existent sous trois formes, à savoir deux formes constitutives regroupant la NO-synthase neuronale (ou NOS 1) et la NO-synthase endothéliale (ou NOS 3), et une
20 forme inductible (ou NOS 2) (Medecine/Sciences, 1992, 8, pp. 843-845). Dans la présente demande, le terme NO-synthase recouvre l'ensemble des isoformes de l'enzyme.

- L'inhibiteur de la NO-synthase peut être choisi parmi : la N^G-monométhyl-L-arginine (NMMA), la N^G-nitro-L-arginine ; l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine ; le chlorure de
25 diphénylèneiodonium ; la 7-nitroindazole ; la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, la NG,NG-diméthyl-L-arginine ; la NG,NG-diméthyl-arginine ; le 2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxy-3-oxyde ; l'aminoguanidine ; la canavanine et l'ebesen.

- 30 En variante, et selon une forme d'exécution préférée, l'inhibiteur de NO-synthase selon l'invention peut être choisi parmi : le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de gingko biloba ou l'épicatéchine.

Le lipochroman-6 est un composé répondant à la formule générale :



Par "extrait de raisin", on entend un extrait de végétal de l'espèce *Vitis vinifera* qui est notamment commercialisé par la société Euromed sous la dénomination Leucocyanidines de raisins extra, ou encore par la société Indena sous la dénomination Leucoselect®, ou enfin par la société Hansen sous la dénomination extrait de marc de raisin.

Par "extrait d'olivier", on entend un extrait de végétal de l'espèce *Olea europaea* qui est de préférence obtenu à partir de feuilles d'olivier. Cet extrait est notamment commercialisé par la société VINYALS sous forme d'extrait sec, ou par la société Biologia & Technologia sous la dénomination commerciale EuroI BT.

Par "extrait de Gingko biloba", on entend un extrait d'un végétal de l'espèce *Gingko biloba*. Préférentiellement selon l'invention, on utilise un extrait aqueux sec de ce végétal vendu par la société Beaufour sous le nom commercial Ginkgo biloba extrait standard.

L'épichatéchine ou 2-[3,4-dihydroxyphenyl]-3,4-dihydro-1[2H]-benzopyran-3, 5, 7-triol est un composant naturel du thé vert. Elle peut se présenter sous la forme de deux énantiomères à savoir : la (+)-épichatéchine ou [2S, 3S]-2-[3,4-dihydroxyphenyl]-3,4-dihydro-1[2H]-benzopyran-3, 5, 7-triol ; et la (-)-épichatéchine ou [2S, 3S]-2-[3,4-dihydroxyphenyl]-3,4-dihydro-1[2H]-benzopyran-3, 5, 7-triol.

Selon l'invention, chacun de ces composés peut être utilisé seul. Mais l'invention concerne également l'utilisation d'un mélange en toute proportion de (+)-épichatéchine et de (-)-épichatéchine. Outre ces deux formes énantiomériques, l'invention concerne aussi les analogues de l'épichatéchine et/ou ses dérivés à l'exception de l'épichatéchine-gallate.

Ainsi, par ailleurs dans le texte et pour simplifier, le terme épichatéchine s'entend sauf indication contraire, comme signifiant la (+) épichatéchine ou la (-) épichatéchine ou un mélange en toute proportion de (+)-épichatéchine et de (-)-épichatéchine, ainsi que les analogues de l'épichatéchine et/ou ses dérivés à l'exception de l'épichatéchine-gallate.

La composition selon l'invention peut être destinée à une application topique sur la peau ou les cheveux. Dans ce cas, la DHEA et/ou ses analogues peuvent être présents en une quantité allant de 0,0001 à 10% en poids, et de préférence de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition. Mieux, la DHEA et/ou ses analogues peuvent être
5 présents en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition. L'inhibiteur de NO-synthase peut de son côté représenter de 0,001 à 1% du poids total de la composition.

10 La composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E
15 ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle
20 peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau.

En outre, dans la mesure où les inhibiteurs de NO-synthase sont déjà connus pour inhiber la chute des cheveux (FR 00/05524), la Demanderesse pense -sans vouloir être liée par cette
25 théorie- qu'ils seraient susceptibles de renforcer l'effet bénéfique des compositions capillaires à base de DHEA ou analogues, dans lesquelles la DHEA est elle-même connue pour agir sur la canitie (FR 99/12773).

30 Par suite, la composition selon l'invention peut en variante être une composition capillaire, se présentant notamment sous la forme de shampooing ou d'après-shampooing, par exemple.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les

- actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces
- 5 adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées de l'association d'actifs selon l'invention.
- 10 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition,
- 15 en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine

20 animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

25 Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyles

30 (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les dépigmentants et les agents kératolytiques et/ou desquamants.

5 En cas d'incompatibilité, les actifs indiqués ci-dessus et/ou les analogues de DHEA selon l'invention peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

10 Selon une autre possibilité, la composition selon l'invention peut être destinée à une administration par voie orale.

Dans ce cas, elle peut se présenter sous toute forme galénique convenant à ce mode d'administration, par exemple sous forme de comprimés sécables ou non, de granules, de capsules, de gélules, de solutés, de suspensions ou de solutions comprenant un excipient
15 approprié.

Les doses quotidiennes de DHEA ou analogues administrées par voie orale peuvent être comprises entre 1 et 100 mg/jour, de préférence entre 25 et 75 mg/jour. Préférentiellement, la DHEA ou analogue est présente dans la composition selon l'invention en une quantité
20 permettant son administration à une dose comprise entre 50 et 100 mg/jour, ladite posologie étant réalisée en une ou plusieurs prises, avec une dose unitaire de 50 mg.

Quel que soit son mode d'administration, la composition selon l'invention peut être utilisée pour prévenir et/ou traiter l'irritation de la peau et/ou les peaux sensibles et/ou les signes de
25 vieillissement cutané.

On entend par "irritation de la peau", toute forme d'irritation résultant de l'application sur la peau de produits chimiques d'origine naturelle ou synthétique, par exemple utilisés en cosmétique ou dermatologie, et qui peut se traduire, notamment, par des rougeurs, des
30 douleurs ou des picotements.

L'expression "peaux sensibles" recouvre à la fois les peaux irritables et/ou réactives et les peaux intolérantes.

Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons ou par des picotements, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces
5 signes sont associés à une peau sèche avec ou sans dartres ou à une peau qui présente un érythème.

Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que
10 l'environnement, les émotions, les aliments et certains produits cosmétiques. En général, ces signes sont associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique avec ou sans dartres et à un érythème.

Enfin, par "signes de vieillissement cutané", on entend toutes modifications de l'aspect
15 extérieur de la peau dues au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou photo-induit, comme par exemple les rides et ridules, la peau flétrie, la peau molle, la peau amincie, ou encore le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau.

La présente invention concerne donc également un procédé cosmétique de prévention et/ou
20 de traitement de l'irritation de la peau et/ou des peaux sensibles et/ou des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie topique ou orale d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.

25 En variante, la composition selon l'invention peut être utilisée pour le traitement des cheveux et/ou du cuir chevelu, en particulier pour prévenir et/ou traiter la canitie et/ou la chute des cheveux.

La présente invention concerne donc également un procédé cosmétique de traitement des
30 cheveux et/ou du cuir chevelu comprenant l'administration par voie topique ou orale de la composition selon l'invention.

Selon une autre possibilité encore, la composition selon l'invention peut être utilisée en tant que composition amincissante. La DHEA est en effet connue pour son effet inhibiteur de la

différenciation des adipocytes, tandis que les inhibiteurs de NO-synthase ont déjà été décrits comme susceptibles d'agir comme stimulants de la lipolyse. L'association de ces deux types d'actifs permet donc de renforcer leurs effets en vue d'affiner de façon plus visible la silhouette.

5

L'invention sera mieux comprise, et ses avantages ressortiront mieux, à la lumière des exemples suivants, qui sont donnés à titre illustratif, et sans limitation. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral.

10 EXEMPLES

Exemple 1 - Composition pour administration orale

On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, des capsules molles ayant la composition suivante :

15

	Huile de soja hydrogénée	40 mg
	Huile de blé	95 mg
	Lécithine de soja	20 mg
20	Tocophérols naturels	5 mg
	Acide ascorbique	30 mg
	Extrait sec de <i>Vitis vinifera</i> encapsulé (vendu par la société INDENA sous la dénomination commerciale "Phytosome de Leucoselect")	300 mg
	(correspondant à environ 100 mg d'extrait de <i>Vitis vinifera</i>)	
25	DHEA	50 mg

Exemple 2 - Composition pour application topique

30 On prépare, de manière classique pour l'homme du métier, une crème de soin (émulsion huile dans eau) ayant la composition suivante :

Extrait aqueux sec de *Ginkgo biloba* vendu par la société Beaufour
sous le nom commercial "Ginkgo biloba extrait standard" 5 %

	DHEA.....	0,1 %
	Stearate de glycérol	2 %
	Polysorbate 60 (Tween 60 ® vendu par la société ICI)	1 %
	Acide stearique	1,4 %
5	Triethanolamine	0,7 %
	Carbomer.....	0,4 %
	Fraction liquide de beurre de karité	12 %
	Perhydrosqualène	12 %
	Parfum	0,5 %
10	Conservateur	QS
	Eau	QSP 100 %

REVENDEICATIONS

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit précurseur biologique est choisi parmi : la $\Delta 5$ -prégnénolone, la 17α -hydroxy prégnénolone et le sulfate de 17α -hydroxy prégnénolone.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi les sapogénines, leurs dérivés, et les extraits naturels en contenant.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi la diosgénine, l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, la smilagénine et la sarsapogénine.
5. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est choisi parmi le fenugrec et les extraits de Dioscorées.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit extrait de Dioscorée est un extrait de racine d'igname sauvage.
7. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé biologique est choisi parmi : le $\Delta 5$ -androstène-3,17-diol et la $\Delta 4$ -androstène-3,17-dione.
8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit dérivé chimique est choisi parmi les sels et esters de DHEA.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est choisi parmi : le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de ginkgo biloba ou l'épicatéchine.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une application topique sur la peau.
- 5 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité allant de 0,0001 à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 10 12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité allant de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 15 13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que la DHEA et/ou son précurseur ou dérivé sont présents en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.
14. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase représente de 0,001 à 1% du poids total de la composition.
- 20 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une administration par voie orale.
- 25 16. Procédé cosmétique de prévention et/ou de traitement de l'irritation de la peau et/ou des peaux sensibles et/ou des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie topique ou orale d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.
- 30 17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que la DHEA ou son précurseur ou dérivé est administré par voie orale à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour.
18. Procédé cosmétique de traitement des cheveux et/ou du cuir chevelu comprenant l'administration par voie topique ou orale de la composition selon l'une quelconque 1 à 15.

19. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, en tant que composition amincissante.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 3 décembre 2001 (03.12.01);
revendications originales 1-19 remplacées
par les revendications 1-17 modifiées (2 pages)]

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, une sapogénine ou un extrait naturel en contenant, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite sapogénine est choisie parmi la diosgénine, l'héogénine, la smilagénine et la sarsapogénine.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit extrait naturel est choisi parmi le fenugrec et les extraits de Dioscorées.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit extrait de Dioscorée est un extrait de racine d'igname sauvage.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est choisi parmi : le lipochroman-6, un extrait de raisin, d'olivier ou de ginkgo biloba ou l'épicatéchine.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une application topique sur la peau.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que la sapogénine est présente en une quantité allant de 0,0001 à 10% en poids, par rapport au poids total de la composition.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la sapogénine est présente en une quantité allant de 0,001 à 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que la sapogénine est présente en une quantité d'environ 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase représente de 0,001 à 1% du poids total de la composition.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une administration par voie orale.

5 12. Procédé cosmétique de prévention et/ou de traitement de l'irritation de la peau et/ou des peaux sensibles et/ou des signes de vieillissement cutané, comprenant l'administration par voie topique ou orale d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase.

10

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la DHEA ou son précurseur ou dérivé est administré par voie orale à raison de 1 à 100 mg/jour, de préférence de 25 à 75 mg/jour.

15 14. Procédé cosmétique de traitement des cheveux et/ou du cuir chevelu comprenant l'administration par voie topique ou orale d'une composition comprenant la DHEA et/ou un précurseur ou dérivé chimique ou biologique de celle-ci, en association avec au moins un inhibiteur de NO-synthase..

20 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que ledit dérivé chimique est choisi parmi les sels et esters de DHEA.

25 16. Procédé selon l'une quelconque des revendication 12 à 14, caractérisé en ce que ledit précurseur chimique est choisi parmi les sapogénines, leurs dérivés, et les extraits naturels en contenant.

17. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 en tant que composition amincissante.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/FR 01/01791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 03676 A (CABO SOLER JOSE ; CALDERON GOMEZ JESUS (ES); PALACIOS GIL ANTUNANO) 6 February 1997 (1997-02-06) claim 1; example 5	1,9
A	EP 0 908 183 A (INST ADVANCED SKIN RES INC) 14 April 1999 (1999-04-14) claims 1,4	1,16
A	US 5 989 568 A (BRETON LIONEL ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) claim 1; examples 1-3	1,16
A	DE 44 29 928 C (GOLDWELL GMBH) 30 November 1995 (1995-11-30) claim 1	1,9,16
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2001

Date of mailing of the international search report

24/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No
PCT/FR 01/01791

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 740 339 A (OREAL) 30 April 1997 (1997-04-30) page 8, line 35 - line 30; example 1 ----	1
A	FR 2 775 686 A (COMMENIL PASCAL) 10 September 1999 (1999-09-10) claims 4,5 ----	1,9
A	EP 0 937 455 A (B & T S R L) 25 August 1999 (1999-08-25) claim 1 ----	1,9
A	EP 0 965 327 A (KAO CORP) 22 December 1999 (1999-12-22) page 6, line 34 - line 36; claims 1,5 ----	1,16
A	FR 2 744 915 A (OREAL) 22 August 1997 (1997-08-22) claim 1 -----	1,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No
PCT/FR 01/01791

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9703676	A	06-02-1997	ES 2098193 A1 AU 6419696 A WO 9703676 A1	16-04-1997 18-02-1997 06-02-1997
EP 0908183	A	14-04-1999	EP 0908183 A1 JP 11193236 A	14-04-1999 21-07-1999
US 5989568	A	23-11-1999	FR 2729854 A1 DE 69600115 D1 DE 69600115 T2 EP 0723775 A1 ES 2113219 T3 JP 8231342 A JP 2000001415 A US 5900242 A	02-08-1996 22-01-1998 02-04-1998 31-07-1996 16-04-1998 10-09-1996 07-01-2000 04-05-1999
DE 4429928	C	30-11-1995	DE 4429928 C1	30-11-1995
FR 2740339	A	30-04-1997	FR 2740339 A1 CA 2222303 A1 EP 0859591 A1 WO 9715280 A1 JP 10511404 T JP 3110050 B2 NO 976142 A	30-04-1997 01-05-1997 26-08-1998 01-05-1997 04-11-1998 20-11-2000 03-06-1998
FR 2775686	A	10-09-1999	FR 2775686 A1	10-09-1999
EP 0937455	A	25-08-1999	IT MI980317 A1 EP 0937455 A1 ES 2135370 T1 US 6146637 A	19-08-1999 25-08-1999 01-11-1999 14-11-2000
EP 0965327	A	22-12-1999	EP 0965327 A1 CN 1233168 A WO 9815260 A1	22-12-1999 27-10-1999 16-04-1998
FR 2744915	A	22-08-1997	FR 2744915 A1	22-08-1997

Dem: internationale No
PCT/FR 01/01791

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/48 A61K7/06

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		no. des revendications visées
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	
X	WO 97 03676 A (CABO SOLER JOSE ; CALDERON GOMEZ JESUS (ES); PALACIOS GIL ANTUNANO) 6 février 1997 (1997-02-06) revendication 1; exemple 5	1,9
A	EP 0 908 183 A (INST ADVANCED SKIN RES INC) 14 avril 1999 (1999-04-14) revendications 1,4	1,16
A	US 5 989 568 A (BRETON LIONEL ET AL) 23 novembre 1999 (1999-11-23) revendication 1; exemples 1-3	1,16
A	DE 44 29 928 C (GOLDWELL GMBH) 30 novembre 1995 (1995-11-30) revendication 1	1,9,16

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/10/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den

le No

PCT/FR 01/01791

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 740 339 A (OREAL) 30 avril 1997 (1997-04-30) page 8, ligne 35 - ligne 30; exemple 1	1
A	FR 2 775 686 A (COMMENIL PASCAL) 10 septembre 1999 (1999-09-10) revendications 4,5	1,9
A	EP 0 937 455 A (B & T S R L) 25 août 1999 (1999-08-25) revendication 1	1,9
A	EP 0 965 327 A (KAO CORP) 22 décembre 1999 (1999-12-22) page 6, ligne 34 - ligne 36; revendications 1,5	1,16
A	FR 2 744 915 A (OREAL) 22 août 1997 (1997-08-22) revendication 1	1,9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar ationale No
PCT/FR 01/01791

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9703676	A	06-02-1997	ES 2098193 A1 AU 6419696 A WO 9703676 A1	16-04-1997 18-02-1997 06-02-1997
EP 0908183	A	14-04-1999	EP 0908183 A1 JP 11193236 A	14-04-1999 21-07-1999
US 5989568	A	23-11-1999	FR 2729854 A1 DE 69600115 D1 DE 69600115 T2 EP 0723775 A1 ES 2113219 T3 JP 8231342 A JP 2000001415 A US 5900242 A	02-08-1996 22-01-1998 02-04-1998 31-07-1996 16-04-1998 10-09-1996 07-01-2000 04-05-1999
DE 4429928	C	30-11-1995	DE 4429928 C1	30-11-1995
FR 2740339	A	30-04-1997	FR 2740339 A1 CA 2222303 A1 EP 0859591 A1 WO 9715280 A1 JP 10511404 T JP 3110050 B2 NO 976142 A	30-04-1997 01-05-1997 26-08-1998 01-05-1997 04-11-1998 20-11-2000 03-06-1998
FR 2775686	A	10-09-1999	FR 2775686 A1	10-09-1999
EP 0937455	A	25-08-1999	IT MI980317 A1 EP 0937455 A1 ES 2135370 T1 US 6146637 A	19-08-1999 25-08-1999 01-11-1999 14-11-2000
EP 0965327	A	22-12-1999	EP 0965327 A1 CN 1233168 A WO 9815260 A1	22-12-1999 27-10-1999 16-04-1998
FR 2744915	A	22-08-1997	FR 2744915 A1	22-08-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)